

CYANOHETEROCYCLIC DERIVATIVE OR ITS SALT

Publication number: JP2003206230 (A)

Publication date: 2003-07-22

Inventor(s): HARADA HIROCHIKA; TAKUWA TOMOFUMI; OKAZAKI TOSHIO; HIRANO YUSUKE +

Applicant(s): YAMANOUCHI PHARMA CO LTD +

Classification:

- international: A61K31/4418; A61K31/443; A61K31/4433; A61K31/4436; A61K31/4495; A61K31/505; A61K31/506; A61K31/5377; A61P13/02; A61P21/02; A61P43/00; C07D213/05; C07D239/47; C07D401/12; C07D405/12; C07D409/12; A61K31/4418; A61K31/4427; A61K31/4495; A61K31/505; A61K31/506; A61K31/5375; A61P13/00; A61P21/00; A61P43/00; C07D213/00; C07D239/00; C07D401/00; C07D405/00; C07D409/00; (IPC1-T): A61K31/4418; A61K31/443; A61K31/4433; A61K31/4436; A61K31/4495; A61K31/505; A61K31/506; A61K31/5377; A61P13/02; A61P21/02; A61P43/00; C07D213/05; C07D239/47; C07D401/12; C07D405/12; C07D409/12

- European:

Application number: JP20020003289 20020110

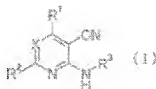
Priority number(s): JP20020903289 20020110

Abstract of JP 2003206230 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To create a medicine exhibiting an excellent high conductance type calcium-sensitive K channel opening action and a therapeutic agent for polioemia and urinary incontinence based on the opening action. ;

SOLUTION: This high conductance type calcium sensitive K channel opening medicine comprises a cyanoheterocyclic derivative represented by general formula (I) [wherein R¹-1</sup>/R² is an optionally substitutable aryl or aromatic heterocyclic group;

R³-2</sup>/R⁴ is (1) a substitutable O-lower alkyl or the like, (2) a substitutable S-lower alkyl or the like or (3) an amino which may be substituted with a lower alkyl, R⁵-3</sup>/R⁶ is H, a CO-nonaromatic heterocyclic group or the like; X is N, CH or C¹-R⁷-4</sup>/R⁸ is a lower alkyl, a COO-lower alkyl or the like] ; COPYRIGHT: (C) 2003, JPO



Data supplied from the espanenet database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-206230

(P2003-206230A)

(43) 公開日 平成15年7月22日 (2003.7.22)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	特許庁 (参考)	
A 6 1 K	31/4418	A 6 1 K	31/4418	4 C 0 5 5
	31/443		31/443	4 C 0 6 3
	31/4433		31/4433	4 C 0 8 6
	31/4436		31/4436	
	31/495		31/495	
審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 22 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願2002-3299(P2002-3289)

(22) 出願日 平成14年1月10日 (2002.1.10)

(71) 出願人 00008677

山之内製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号

(72) 発明者 原田 博規

茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬株式会社内

(72) 発明者 宅和 知文

茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製薬株式会社内

(74) 代理人 100080200

弁理士 長井 省三 (外1名)

最終頁に続く

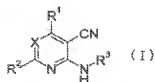
(54) 【発明の名称】 シアノヘテロ環誘導体又はその塩

(57) 【要約】

【課題】 優れた高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャンネル開口作用、及び当該作用に基づく創薬、尿失禁の治療薬の創製。

【解決手段】 一般式 (I) で示されるシアノヘテロ環誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャンネル開口薬。

【化】



【式中の記号は、以下の意味を示す。】

R : 置換されてよいアリアル若しくは芳香族ヘテロ環基。

R¹ : (I) 置換されてよい O 低級アルキル等、

(2) 置換されてよい S 低級アルキル等、あるいは

(S) 低級アルキルで置換されてよいアミノ若しくは環状アミノ基。

R² : -H、-OCO-非芳香族ヘテロ環基等、

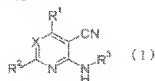
X : N、CH又はCR⁴。

R³ : 低級アルキル、-OCO-低級アルキル等、

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(1)で示されるシアノヘテロ環誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする高コンダクタンس型カルシウム感受性Kチャネル開口薬。

【化1】



【式中の記号は、以下の意味を示す。

R¹：ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル及び/又はベンジルからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいアリール若しくは芳香族ヘテロ環基。

R²：

(1) -OH、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいビリジル及び置換されていてもよいN-オキシドビリジルからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよい、(2) -NH- (低級アルキル)若しくは -O- (低級アルキル)、(3) -NH- (低級アルキル)若しくは -N- (低級アルキル)。又は低級アルキルで置換されていてもよい環状アミノ基。但し、R²がN- (低級アルキル)を示すとき、窒素原子に置換する2つの低級アルキルはそれぞれ異なってもよい。

R³：-H、-CO-低級アルキル、-CO-アリール、-CO-芳香族ヘテロ環基、-CO-非芳香族ヘテロ環基。

X：N、C、H又はCR⁴。

R⁴：低級アルキル、カルボキシル、-COO-低級アルキル、又は1つ若しくは2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルボモイル。】

【請求項2】膀胱平滑筋弛緩剤である請求項1記載の医薬。

【請求項3】頻尿、尿失禁治療剤である請求項1記載の医薬。

【請求項4】請求項1記載の一般式(1)で示されるシアノヘテロ環誘導体又はその製薬学的に許容される塩。但し、以下に挙げる化合物を除く。4-アミノ-5-シアノ-2-メチル-6-フェニル-ピリミジン、4-アミノ-5-シアノ-2-メチル-スルファニル-6-フェニル-ピリミジン、

4-アミノ-5-シアノ-2-メトキシ-6-(2-メチルフェニル)ピリミジン、

4-アミノ-5-シアノ-2-メチル-スルファニル-6-(4-メチルフェニル)ピリミジン、

4-アミノ-6-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-メチル-スルファニル-ピリミジン、

4-アミノ-6-(3-クロロフェニル)-5-シアノ-2-メトキシ-ピリミジン、

4-アミノ-5-シアノ-6-(4-フラン-2-イル)-2-メチル-スルファニル-ピリミジン、

4-アミノ-5-シアノ-6-(2-メチル-スルファニル)-6-チオフェン-2-イル-ピリミジン、

4-アミノ-5-シアノ-6-(2-メチル-スルファニル)-4-フェニル-ピリジン、及び2-アミノ-5-シアノ-4-フラン-2-イル-6-メチル-スルファニル-ピリジン。

【請求項4】請求項4記載のシアノヘテロ環誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、殊に高コンダクタンクス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬、膀胱平滑筋弛緩剤及び頻尿又は尿失禁の治療薬として有用な、新規シアノヘテロ環誘導体又はそれらの製薬学的に許容される塩及び該化合物を有効成分とする医薬に関する。

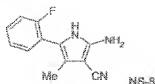
【0002】

【従来の技術】Kチャネルは細胞の静止膜電位や活動電位の発生に重要な役割を果たしており、Kチャネルの開口は細胞膜を過分極させることにより細胞の興奮性を抑制して、平滑筋弛緩作用を亢進することと知られている(J. Biol., 154, 1911-20, 1995)。高コンダクタンクス型カルシウム感受性Kチャネル(maxi-Kチャネル若しくはmaxi-Kチャネルともいう)は細胞内Ca濃度の上昇、膜の脱分極を感知して開口するカルシウム感受性Kチャネルの1つであり、広く生体内に分布して興奮性の島のフィードバック系として重要な機能を担っている(An. J. Physiol., 291, C9-C34, 1996)。そのためmaxi-Kチャネルを開口する薬剤は、平滑筋においては弛緩作用を、あるいは神経細胞においては過度の神経興奮の抑制作用を発現することで、様々な装置機能保護作用、該器機能改善作用を示すことが期待される。その中で特に膀胱平滑筋はmaxi-Kチャネル阻害剤であるカリプトキシン及びイベリオトキシンに対する感受性が高いことが知られており(J. Pharmacol. Exp. Ther., 239(1), 439-443, 1991)、maxi-Kチャネルを開口する薬剤は強い膀胱選択性を示す頻尿・尿失禁の治療薬として期待される。

【0003】maxi-Kチャネル開口薬については、以下の構造のピロール誘導体であるMS-8がラット膀胱平滑筋弛緩作用を示し、その作用に対しカリプトキシンが阻害作用を亢進し、更に麻酔ラット律動性膀胱収縮を消失させ、膀胱の最大収縮圧に影響を与えることなく膀胱容量を増大させた旨が報告されている(日本泌尿器科学

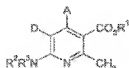
公報誌, 89(2), 132, (1998)

【化2】



【0004】また、特開平8-67670号公報には、以下に示す4-フェニル-6-アミノニコチン酸誘導体がmaxi-Kチャネル調節剤として開示され、脳疾患の処置に有用であることが記載されている。

【化3】



〔式中、R2はヒドロ又はシアノを表す、その他の記号については、該公報を参照のこと。〕

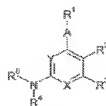
【0005】その他、EP47819及びEP617023のベンズイミダゾール誘導体、WO94/2807及びWO96/06610のピリジン誘導体、WO96/25477のチオピラノピリジン誘導体、EP698597のシクロヘキサジエン誘導体、EP758449のヒラン誘導体、WO94/04135の含窒素五環誘導体、WO98/16222のインドール誘導体、WO98/23273及びWO99/09063のキノリン誘導体、WO99/07669及びWO99/07670のアントラニル酸誘導体がmaxi-Kチャネル開口薬として報告されているが、本発明のシノヘテロ環誘導体についての報告はない。

【0006】又、本発明のシノヘテロ環誘導体に含まれる化合物の一部は、J. Prakt. Chem. (1989), 331(3), 307-11, Heterocycles (1987), 26(3), 613-16, J. Heterocycl. Chem. (1998), 35(2), 413, ibid. (1990), 27(3), 647-60, Arch. Pharmacol. Res. (1995), 18(1), 51-5等に記載されているが、いずれもこれらの化合物と「高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬」、「膀胱平滑筋弛緩剤」又は「頻尿、尿失禁治療剤」との関係については報告されていない。

【0007】また、WO1992233には、下記の構造の誘導体がアダニン受容体調節剤として開示され、アルツハイマー病、パーキンソン病、神経痛、精神分裂病、不安、疼痛、呼吸器疾患、うつ、喘息、アレルギー性疾患、低酸素症、痔血、けいれん及び薬物依存症のコントロール及び、又は予防に有用であると記載されている。

【0008】

【化4】



〔式中の記号については、該公報を参照のこと。〕

【0009】しかし、これらの化合物と「高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬」、「膀胱平滑筋弛緩剤」、「頻尿、尿失禁治療剤」との関係については全く報告されていない。

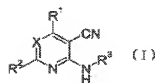
【0010】

【発明が解決しようとする課題】このような状況下から修正したmaxi-Kチャネル開口薬、及び当該作用に基づく頻尿、尿失禁の治療剤の創製が切望されている。

【0011】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、maxi-Kチャネルの開口活性を有する化合物につき鋭意研究を行ったところ、シノヘテロ環誘導体が優れたmaxi-Kチャネル開口作用を有することを見出し、本発明を完成させた。即ち、本発明は、一般式(1)で表されるシノヘテロ環誘導体又はその薬量学的に許容される塩を有効成分とする高コンダクタンス型カルシウム感受性Kチャネル開口薬に関する。

【化5】



〔式中の記号は、以下の意味を示す。〕

R¹: ハロゲンで置換されていてもよい低級アルキル及びビハロゲンからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいアリール若しくは芳香族ハテロ環基。

R²:

(1) OH、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいピリジル及び置換されていてもよいN-オキシドピリジルからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいO-低級アルキル若しくはO-低級アルケニル、(2) OH、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいピリジル及び置換されていてもよいN-オキシドピリジルからなる群より選択される1つ以上の基でそれぞれ置換されていてもよいS-低級アルキル若しくはS-低級アルケニル、あるいは、(3) NH(低級アルキル)若しくはN(低級アルキル)、又は低級アルキルで置換されていてもよい環状アミノ基、但し、R⁴がN

(低級アルキル)を示すとき、窒素原子に置換する2つの低級アルキルはそれぞれ異なっているもよい。
R²: -H, -COO-低級アルキル, -COO-アリー
ル, -COO-芳香族ヘテロ環基, -COO-非芳香族ヘ
テロ環基。

 $\text{N} \rightarrow \text{N} \rightarrow \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CE}^*$

例：低級アルキル、カルボキシル、 COO 低級アルキル、又は1つ若しくは2つの低級アルキルで置換されていてもよいカルバモイル。]

【0012】具体的には、上記一般式(1)で示されるシアノヘテロ環誘導体又はその製薬学的に許容される塩を有効成分とする特許平滑滑腸剤である医薬、さらに、 α -グルチ、尿失禁治療剤である医薬に関する

[illegible]

【0014】本発明のシアノヘテロ環状導体は、少なくとも1つの窒素原子を標構成原子として有する6員環芳香族ヘテロ環上の、特定の位置に窒素原子が置換し、さらにシアノ基が1つ置換している点に構造上の特徴を有し、maxi-πチャネルに対する開口作用を有する点に薬理学的特徴を有する。

[0015]

【発明の実施の形態】

【01016】 一般式(1)で示される化合物についてさらに説明すると、以下の通りである。本明細書の一一般式の基の定義において「低級」とは、特に制限しない限り、炭素数1乃至6個の直鎖又は分枝鎖の炭素鎖を意味する。従って、「低級アルキル」とは、 C_1 のアルキルであり、具体的には、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル若しくはヘキシル又はシクロプロピル等のこれらの構造異性体であり、好ましくは C_3 のアルキルであり、さらに好ましくはメチル、エチルである。「低級アルケニル」とは、 C_{3-6} のアルケニルであり、具体的に、エチニル、1-プロペニル、3-プロペニル、

1-ヘキセニル又は2-アロベニル若しくは1-メチル-2-アロベニル等のこれらの構造異性体であり、併ましくはアロベニルである。「ハロゲン」としては、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードが挙げられる。

「1017」は「アリアル」とは、 $C_{15}H_{14}$ の単純な第3種の炭化水素芳族を意味し、好ましくはアリアル、ナフthalであり、さらに好ましくはフルニルである。「芳族族ヘテロ環基」とは、窒素、酸素及び硫黄からなる群より選択される同一又は異なるヘテロ原子を1以上有する5員若くは6員環芳族族ヘテロ環の1原子を意味し、具体的には、チエニル、フリル、ピロリル、チアゾリル、オキサゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアジオリル、オキサジオリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジリル、ピラジリル、ピリジニル、ピラジニル、噁ラジニル等であり、R¹における「芳族族ヘテロ環基」は、チエニル、ピリジリル、である。

【1918】 標幟アミノ基としては、窒素・酸素・硫黄を含んでいてもよいが、3乃至7員環の標幟アミンの1個基を意味し、具体的には、グリジニル、アセビニル、ヒロリジニル、ペバリジニル、アセビニル、ペバラジニル、ホモビペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル等が挙げられる。「非芳香族ヘテロアミド」とは、3乃至7員環の窒素・酸素及び硫黄を含む群より選択されるヘテロイドは異なるヘテロ原子を1個以上有する非芳香族ヘテロアミンの1個基を意味し、具体的には、オキシニル、オキセタニル、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニル、オキセパニル、ピロリジニル、ペバリジニル、テトラヒドロチニル、テトラヒドロチオニル、ペバラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル等が挙げられ、好ましくは、テトラヒドロフランニル、テトラヒドロピラニルである。なお、硫黄を有する非芳香族ヘテロ環の場合、その硫黄原子は酸化されていてもよい。

【0019】不発明において、「置換されているでもないフェニル」置換されているでもない「ビリジル」「置換されているでもないN-オキシドビリジル」における置換される置換基とは、これらの基の置換基として通常用いられる置換基でそれはいずれでも、客々の基に1つ以上置換基を有しているでもない、好ましくは、ハロゲンで置換されているでもない低級アルキル、ハロゲンで置換されているでもない1-0-低級アルキル、ハロゲン、-C(=O)H、-C(=O)-低級アルキル、1つ又は2つの低級アルキルで置換されているでもないアミ、1つ又は2つの低級アルキルで置換されているでもないカルバミル、-OH、-NH₂、-SO₂-H、シアノ、-C(=O)-低級アルキルを挙げることがある。

【0020】本発明化合物には、置換基の種類により、

重合やアミド結合等に基づく短周期異性体や互変異性体が存在する場合があるが、本発明はこれらの異性体の分離したもの、あるいは混合物をもすべて包含する。また、本発明化合物は不斉炭素原子を有する場合があり、不斉炭素原子に基づく異性体が存在しうる。本発明にはこれら光学異性体の混合物や単離されたものを包含する。また、本発明には本発明化合物を放射性同位元素でラベル化した化合物も包含する。

【0021】また、本発明化合物には、薬理学的に許容されるプロドラッグも包含される。薬理学的に許容されるプロドラッグとは、加齢分解等により又は生理学的条件下で本発明化合物の-NH₂、-OH、-OCH₃等の官能基に変換できる基を有する化合物である。プロドラッグを形成する基としては、Prog.Med., 5, 2157-2161, 1985, や「医薬品の開発」(鹿川書店、1990年)第7巻分冊設計163-196, に記載の基が挙げられる。

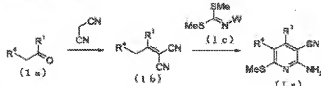
【0022】さらに本発明化合物は、置換基の種類により酸付加反応又は塩基との塩を形成する場合もあり、かかる塩が薬理学的に許容される場合である限りにおいて本発明に包含される。具体的には、塩酸、炭化水素酸、ヨウ素水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の無機酸や、辛酸、酢酸、プロピオン酸、シロウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、酒石酸、安息酸、ピクリン酸、メクスルホン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸等の有機酸との酸付加塩、ナト

リウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、アルミニウム等の無機塩基、メチルアミン、エチルアミン、n-ブチルアミン、セタノールアミン等の有機塩基又はトリジブ、アルギニン、オルニチン等の塩基性アミノ酸との塩やアンモニウム塩が挙げられる。さらに、本発明は本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩の各種の水和物や溶媒和物及び結晶多形の物質をも包含する。

【0023】(製造法)本発明化合物及びその製薬学的に許容される塩は、その基本骨格あるいは置換基の種類に基づき特徴を利用し、種々の公知の合成法を適用して製造することができる。その際、官能基の種類によっては、当該官能基を原料乃至中間体の段階で適当な保護基(容易に当該官能基に転化可能な基)に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合があり、このような官能基としてはアミノ基、水酸基、カルボキシル基等が挙げられる。それらの保護基としては付例1(グリーン(Greene))及びワッツ(Watts)著、Protective Groups in Organic Synthesis (第3版)に記載の保護基を挙げることができる。これらを反応条件に応じて適宜選択し、用いればよい。このような方法では、当該保護基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去することにより、所望の化合物を得ることができる。

【0024】(第一製法)

【化6】



(式中、R¹及びR²は前述の意味を、Wはシアノ又はp-トルエンスルホニルを示す。以下同様。)

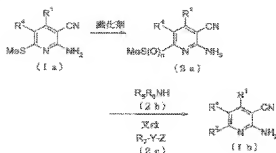
本発明化合物のうち、一般式(1a)で表される化合物は、一般式(1a)で表されるケトン体から一般式(1b)で表されるジシアノエチレン体を経て製造できる。反応対応量のケトン体(1a)とモノニトリル、あるいは過剰量を用い、無溶媒又はジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、エーテル、チトラヒドロフラン(THF)、ジオキサン、メチレンクロリド、ジクロロエタン、クロロホルム、トルエン、ベンゼン等、反応に不活性な溶媒中で反応を行うことによって、ジシアノエチレン体(1b)が得られる。反応溶媒は、特にトルエンが好ましい。また、反応対応量のグリシンなどのアミノ酸、酢酸アンモニウムなどの塩、ピペリジンなどの有機塩基又はその酢酸塩を触媒として用いるのが好ましく、その中でもピペリジンが好ましい。反応温度は室温乃至加温下で行い、加温が好ましい(Kuram K. L.ら Chem. Commun., (9), 1033-1034, 1999等)。また、本反応はアルミナ(Aluminum oxi-

de Merck 60など)と反応対応量のケトン体(1a)とモノニトリルを用い、無溶媒あるいは、DMF、DMSO、エーテル、THF、ジオキサン、メチレンクロリド、ジクロロエタン、クロロホルム、トルエン、ベンゼン等、反応に不活性な溶媒中で行うことができ、好ましくは無溶媒で行われる。反応温度は室温乃至加温下で行い、室温が好ましい(J-R Poussy, Tetrahedron Lett., Vol. 23, No.47, 4929-4932, 1992等)。得られたジシアノエチレン体(1b)と一般式(1c)で表されるビスメチルチオメチレン体及び塩酸カリウム、カリウムtert-ブトキシド、水酸化カリウムなどの塩基を反応対応量あるいは過剰量を用い、無溶媒あるいは水、DMF、DMSO、エーテル、THF、ジオキサン、アセトン、メチルエチルケトン(MEK)、メタノール(MeOH)、エタノール(EtOH)、塩化メチレン、ジクロロエタン等反応に不活性な溶媒中、反応を行うことによって、本発明化合物(1a)が得られる。溶媒として特にアルコールが好ましく、反応温度は室温乃至加温下で行い、加温が好ましい(Fresche Klausら, Chem. 104-405, 198

3等)

【化7】

【0025】(第二製法)

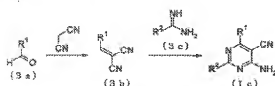


(式中、R¹は前述の意味を；nは1又は2の整数を；R²及びR³は(1)一方が低級アルキルを示し、もう一方が低級アルキル若しくはHを、又は(2)隣接する置換基と一体となって環状アミノ基を；R⁴はそれぞれ置換されていてもよい低級アルキル若しくは低級アルケニルを；YはO又はS原子を；ZはN⁺、K又はLi原子を示す、以下同様、)

本発明化合物のうち、一般式(1b)で表される化合物は、第三製法に示す方法で製造した本発明化合物(1a)を酸化し、一般式(2b)で表されるアミン又は一般式(2c)で表されるアルコキシド若しくはチオアルコキシドで置換することにより製造できる。本発明化合物(1a)を等量または過剰量のメタクロロ過安息香酸、過酸化水素などの酸化剤と、無溶媒あるいはエーテル、THF、ジオキサン、メチレンクロリド、ジクロロエタン等、反応に不活性な溶媒中で反応させることにより、スルホン体又はスルホキシド体(2a)を得る。スルホン又はスルホキシド体(2a)に対し、等量または過剰量の一般式(2b)で表されるアミンまたは一般式(2c)で表されるアルコキシド若しくはチオアルコキシドを、無溶媒あるいはDMF、DMSO、エーテル、THF、ジオキサン、アセトン、MEK、MeOH、EtOH、メチレンクロリド、ジクロロエタン等、反応に不活性な溶媒中で加え、場合により炭酸カリウム、トリエチルアミン等の塩基の存在下反応を行うことにより、本発明化合物(1b)が得られる。

【0026】(第二製法)

【化8】

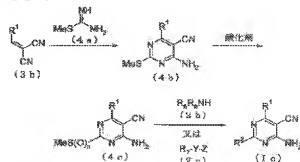


本発明化合物のうち、一般式(1c)で表される化合物は、一般式(3a)で表されるアルデヒド体から一般式(3b)で表されるジシアノエチレン体を経て製造できる。反応対応量のアルデヒド体(3a)とマロノニトリ

ル、或いは過剰量を用い、無溶媒あるいは、水、DMF、DMSO、エーテル、THF、ジオキサン、アセトン、MEK、MeOH、EtOH、メチレンクロリド、ジクロロエタン、クロロホルム等、反応に不活性な溶媒中で反応を行うことにより、ジシアノエチレン体(3b)が得られる。反応溶媒は、特にアルコールと水の混合溶媒が好ましい。また、反応対応量のグリニンなどのアミノ酸、酢酸アンモニウムなどの塩、ヒペリジンなどの有機塩基及びその酢酸塩を触媒として用いるのが好ましく、その中でも特にグリニンが好ましい。反応温度は室温乃至加温下で行い、室温が好ましい(W. S. Emerson, T. H. Patrick Jr., J. Org. Chem., 14, 790, 1949; J. R. Bastus, Tetrahedron Lett., 955, 1963等)。ジシアノエチレン体(3b)に対し、等量または過剰量の一般式(2c)で表されるアミンと、無溶媒あるいは、DMF、DMSO、エーテル、THF、ジオキサン、アセトン、MEK、MeOH、EtOH、メチレンクロリド、ジクロロエタン等、反応に不活性な溶媒中で加え、場合により炭酸カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、トリエチルアミン等の塩基の存在下反応を行うことにより、本発明化合物(1c)が得られる。反応温度は室温乃至加温下で行い、加温が好ましい。

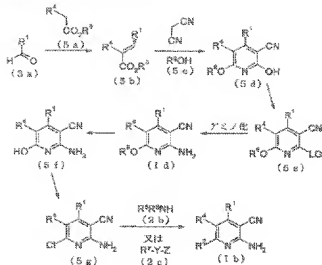
【0027】(第四製法)

【化9】



本発明化合物のうち、一般式(1c)で表される化合物は、第三製法に示す方法で製造した化合物(3b)から製造できる。一般式(4b)で表される化合物を酸化し、一般式(2b)で表されるアミン又は一般式(2

c)で示されるアルコキシド若しくはチオアルコキシドで、第二製法に示す方法で置換することにより製造できる。ジシアノメチレン体(3b)とチオウレア体(4a)を用いて、第三製法と同様の反応を行うことにより、ピリジン体(4b)が得られる。このピリジン



(式中、R¹はp-トルエンスルホンイルオキシ、メタンスルホンイルオキシ、ハロゲン等の脱離基を示す。)本発明化合物のうち、一般式(1b)で示される化合物は、以下の工程によっても製造することができる。アルギヒド体(3a)と酢酸誘導体(5a)に対し、第三製法と同様の反応を行うことにより、一般式(5b)で示されるエステル体得られる。さらにこのエステル体(5b)とマロノニトリルをアルコール中、対応するアルコキシドを作用させることにより、一般式(5d)で示されるピリジン体得られる。ピリジン体(5d)を、一般式(5c)で示されるトシラート体、メシラート体、ハライド体等の。脱離基を有する化合物へ交換した後、通常のアミノ化条件でアミノ化することにより、本発明化合物(1d)が得られる。通常のアミノ化条件としては、酢酸アンモニウムを用いる方法(A. Nurole & J. Heterocycl. Chem. 15, p. 1513, 1978等)、ラネイニツクル-ヒドラジンを用いる方法(D. M. Houston & J. Med. Chem., 28 (4), p. 467, 1985等)、アセトアミド-炭酸カリウムを用いる方法(KOROFI, F., SYNTHETIC COMPOUN 2 1418-19, 1841-1846, 1991等)が挙げられる。また、アリルアミン、アジ化ナトリウム、ファルイミドカリウムなどを置換した後、パラジウム、水素添加、ヒドラジン等で脱保護又は還元する二段階のアミノ化反応も適用できる。さらに、本発明化合物(1d)に対し、通常のアシル化反応及びクロロ化反応を行い、第二製法に示す方法と同様の方法で、化合物(1b)が得られる。ここで、R²が-C(=O)-O-低級アルキルを示す場合は、加水分解反応、アミド化反応等の通常の官能基変換を行い、R²がカルボキシル、1つ若しくは2つの低級アル

キル(4b)に対し、第二製法と同様の反応を行うことにより本発明化合物(1c)が得られる。

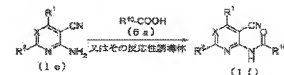
【0028】(第五製法)

【化10】

キルで置換されていてもよいカルボキシルである別の本発明化合物を製造することもできる。

【0029】(第六製法)

【化11】



(式中、Xは前述の意味を、R¹は低級アルキル、アリール、芳香族ヘテロ環基、非芳香族ヘテロ環基を示す。以下同様。)

本発明化合物(1f)は、本発明化合物(1e)に対してアシル化を行うことにより製造できる。化合物(6a)の反応性誘導体としては、メチルエステル、エチルエステル、n-ブチルエステル等の通常のエステル；酸クロライド、酸プロマイド等の酸ハライド；酸アジド；N-ヒドロキシベンゾトリアザール、p-ニトロフェノールやN-ヒドロキシスグシイミドなどの活性エステル；N-ヒドロキシカルボキシル；アルキル炭酸、p-トルエンスルホン酸などとの混合酸無水物が挙げられる。

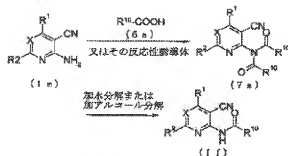
【0030】また、化合物(6a)を遊離酸で反応させるとき、あるいは誘導体エステルや酸ハライドを単離せずに反応させるときなどは、ジシクロヘキシルカルボジイミド、カルボニルジイミダザール、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルホスホリルアジドや1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC-11C1)などの縮合剤を使用するのが好適である。

【0031】反応は使用する反応性誘導体や縮合剤によっても異なるが、通常ジクロロメタン、ジクロロエタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類；エーテル、THF、テトラヒドロピラン、ジオキサン等のエーテル類；酒酸エチル（ELOAc）等のエステル類；アセトニトリル、DMFやDMSO等の反応に不活性な有機溶媒中、冷却下、加熱乃至室温下あるいは室温乃至加熱下に行われる。

【0032】なお、反応に際して、化合物(6a)又はその反応性誘導体を過剰に用いたり、N-メチルホルホルリン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、N、N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(N、N-ジメチルアミノ)ピリジン、ピコリン、ルチジン、水素化ナトリウム（NaH）などの塩基の存在下で反応させるのが、反応を十分に進行させる上で有利な場合がある。また、ピリジン・塩酸塩、ピリジン・p-トルエンスルホン酸塩、N、N-ジメチルアニリン・塩酸塩などの弱塩基と強酸からなる塩を用いてもよい。ピリジンは溶媒とすることもできる。特に、THF、アセトニトリル、DMF等の溶媒中、NaH、ピリジン、N、N-ジメチルアニリン等の塩基を用いて、又はピリジンを溶媒として用いて反応させるのが好適である。

【0033】（第七製法）

【化12】



また、上記第六製法のアシル化反応において、一般式(7a)で示されるジアシル化体が生成した場合、加水分解、加アルコール分解によって(1f)を製造することができる。加水分解、加アルコール分解は、水酸化ナトリウム（NaOH）、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド（NaOMe）などの塩基の存在下、水、EtOH、MeOH、DMF、DMSO、エーテル、THF、ジオキサン、アセトン、MEKなど、または、水またはアルコールと他の溶媒の混合溶媒中で行われる。

【0034】このようにして製造された本発明化合物は、遊離のまま、あるいはその塩として単離・精製される。単離・精製は、抽出、濃縮、留分、結晶化、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常の化学操作を適用して行われる。

【0035】各種の異性体は異性体間の物理的性質の差

を利用して高法により分離できる。例えば、ラセミ化合物のラセミ分離法（例えば、一般的に光学活性酸（酒石酸等）とのジアステレオマー塩に導き、光学分解する方法等）により立体的化学的に純粋な異性体に導くことができる。また、ジアステレオマーの混合物は常法、例えば分別結晶化またはクロマトグラフィー等により分離できる。また、光学活性な化合物は通常光学活性な原料化合物を用いることにより製造することもできる。

【0036】

【発明の効果】本発明の化合物はmaxi-Kチャネル閉鎖作用を有し、細胞の膜電位をテンシールを過剰なことで、例えば平滑筋の過剰収縮または神経興奮の抑制作用を介して、高血圧、喘息、尿毒症、過敏性腸症候群、機性心不全、狭心症、心臓梗塞、脳梗塞、クモ膜下出血、脳血管スパズム、大脳内出血症、末梢血管障害、不安、能性不眠症、前記及び、又は治療に有用である。

【0037】本発明化合物は抽出したラット肺動脈平滑筋収縮阻害作用を有し、当該阻害作用はmaxi-Kチャネル遮断薬として知られるカルパトキシン又はイバリトキシンで遮断されることから、本発明化合物の作用がmaxi-Kチャネル開口作用に基づくことが確認され、また、本発明化合物の薬理作用は、以下の方法により確認された。

【0038】<ラット抽出肺動脈平滑筋収縮阻害作用>実験にはSD系統性ラット（9-13週齢）を使用した。エーザル麻酔下に放血致死後、肺臓を摘出した。摘出した肺臓は直ちに37℃に保持したKrebs-Henseleit液（NaCl 118.4、KCl 4.7、KH₂PO₄ 4.3、MgSO₄ 1.2、CaCl₂ 2.5、NaHCO₃ 25.0、glucose 11.4[mM]、5%O₂、5%CO₂混合ガスにて通気）中で洗浄後、Krebs-Henseleit液を満たしたペトリ皿上で約10 mm×約2 mmの縦方向の条片標本を作成した。標本の両端をセリフレーションを介して綿糸で結紮し、片側をバス下部へ、他方をEPビグアップへ固定し、Krebs-Henseleit液を満たしたオルガンバス内に垂直に懸垂した。振作完了後、各条片に1.0 gの静止張力を負荷した後1.5〜2.5時間放置して標本を安定させた。次にオルガンバス内の最終Ca²⁺イオン濃度が1.5 mMになるように、CaCl₂溶液を添加することにより収縮を惹起させた。その後更に約1〜2時間放置して標本を安定させた後に実験を開始した。平滑筋の収縮はEPビグアップを介して等尺性に測定し、その出力信号をミグニフィカンプを介して増倍の後、ペンレコーダーにてチャートに連続記録した。また同時にアナログ/デジタルAD変換装置を介して各解析対象となる収縮波形を創薬データとしてパーソナルコンピューターに取得した後、解析ソフトによりその収縮下面積を算出した。実験開始後の5分間の収縮を、収縮薬投与前値（100%対照値）とした、次に被験

薬を30分間隔でバス内に投与し、それぞれ投与25分後からの5分間の取値を解析に供した。被験薬は公比3または10で低用量から累積的に投与した。被験薬の作用は投与前値(100%対照値)に対して50%抑制する用量として表した。また被験薬の最高用量による取値波形の取値を終了後、maxi-Kチャネルの選択的遮断剤であるカリブドト

キシシ又はイベリオトキシシをオルガン・バス内経路濃度が100 nMとなるように投与し、被験薬の作用が遮断されるかを併せて観察した。

【0039】

【表1】

実施例	ラット抽出液後備本取値阻害作用 IC ₅₀ /μM
5	0.20
18	0.48
21	0.99
NS-8 (参考)	1.1

【0040】以上のようにより、本発明化合物はラット抽出液後備本取値の抑制作用を有していた。また、これらの作用がカリブドトキシシ又はイベリオトキシシの投与により遮断されたことにより、本発明化合物の筋膜平滑筋収縮抑制作用がmaxi-Kチャネル開口作用を介したものであることが確認された。

【0041】ヒト膀胱由来培養細胞の80Lビジュウム流出に対する作用>本実験はDanielら(Journal of Pharmacological Methods, 25, 185-193, 1991)により記載された方法に従いわずかに変更して行った。実験にはヒト膀胱由来平滑筋細胞(HTB-9)を使用した。本細胞はMenenにより、maxi-Kチャネルが豊富に存在することが確認されている(J. Membrane Biol., 161, 247-256, 1998)。本細胞を10%のウシ胎児血清を含有するDMEM-1640培地の入った96ウェル培養皿上で、細胞が密になるように培養した。次に、培地を吸引除去し、Kの同族元素である80Lビジュウム(⁸⁶Rb)を1 × 10⁶ Bq/mlで含有するDMEM 1640培地を100 × 1/ well となるように添加した。18 ~ 24時間後、細胞をインキュベーション溶液(HEPES緩衝化塩溶液: HEPES, HEPES 20, NaCl 137, KCl 4.7, CaCl₂ 1.8, MgCl₂ 0.6, グルコース7.7 [mM]からなる)でよく洗浄した。次に試験物質の存在下または非存在下で0.3 × 80Lのカリシマインシ(A23187)、DMSOを含むインキュベーション溶液を200 × 1/ well となるように添加した。30分後にインキュベーション溶液をビペットで回収し、更に新しいインキュベーション溶液を150 μl/wellで添加、洗浄したものとの混合し、細胞内から上清中に流出した⁸⁶Rbを完全に回収した(溶液1)。次に細胞内に残存する⁸⁶Rbを回収した。すなわちNaOH水溶液(0.1 M)を0.175 × 1/ wellで添加し15分間ミキサーで良く混合して細胞を破壊した後、HCl水溶液(0.1 M)を0.17

5 × 1/ wellで添加することでこれを中和し、ビペットで全て回収した(溶液2)。溶液の回収に付いずれも96-well培養皿(白色)を用いた。これを計数器とした。計数器に食われる⁸⁶Rbの量を液体シンチレーションカウンタで測定した。細胞内より流出した⁸⁶Rbの増加は、[溶液1中の放射活性cpa] / { [溶液2中の放射活性cpa] + [溶液2中の放射活性cpa] } × 100 (%) として計算した。被験薬により増加した上記の⁸⁶Rbの流出量の%となる用量を計算し、被験薬の活性とした。

【0042】その結果、本発明化合物は、ヒト膀胱由来培養細胞からの⁸⁶Rb流出を強力に増加させた。以上の結果から、本発明化合物はヒト膀胱細胞のmaxi-Kチャネル開口作用を有していることが示された。

【0043】ウレタン麻酔ラットの自律的膀胱収縮に対する作用>SD系雄性ラット(約300 g)を使用した。ウレタン麻酔(1.2 g/kg、腹腔内投与)、自発呼吸下には、外尿道から膀胱内にカテーテルを挿入した。他端は二方結栓を介して、肛門トランスデューサーおよびインフレーションポンプに連結した。また、右腎動脈に血圧測定用カテーテルを挿入した。自律的な膀胱収縮が血圧発されるまで、約38 °Cに加熱した生理食塩水を4.2 ml/hの速度で膀胱内に注入した。膀胱内圧の変化は連続的にレコーダーに記録した。自律的な膀胱収縮が安定した後、0.3%メチルセルロース水溶液に溶解した試験化合物を、あらかじめ十二指腸に装着したカテーテルを介して投与した。試験項目は膀胱収縮強度(10分毎)、膀胱収縮力および平均血圧とし、試験化合物投与後2時間まで観察した。

【0044】

【表2】

実施例	膀胱収縮強度阻害 max % inhibition / %	膀胱収縮強度 50%阻害持続時間 / min. (10mg/kg i.d.)
21	54	31

本発明化合物はウレタン麻酔ラットの平均血圧及び膀胱収縮力に変化を及ぼすことなく、以上のように膀胱収縮

強度の抑制作用を有していた。

【0045】以上の結果から、本発明化合物は膀胱平滑

腸の蠕動にモチヤネル開口作用を有し、頻尿、尿失禁治療薬として有用であることが示された。

【0046】本発明化合物又はその塩の１種又は２種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。製剤担体の担体や賦形剤としては、固体又は液体いずれでもよく、例えば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、グルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビガム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレンジグリコール等やその他の常用のものも挙げられる。

【0047】投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、あるいは静注、筋注等の注射剤、坐剤、経皮等による非経口投与のいずれの形態であってもよい。投与量は症状、投与対象の年齢、性別等を考慮して個々の場合に依って適宜決定されるが、通常成人１人当たり、１日に１回につき１～１０００ mg、好ましくは５０～２００ mgの範囲で１日１回から数回に分けて経口投与されるか又は成人１人当たり、１日に１回につき５～５０ mgの範囲で、１日１回から数回に分けて静脈内投与されるか、又は、１日１回～２４時間の範囲で静脈内持続投与される。もちろん前記したように、投与量は種々の条件で変動するので、上記投与量範囲より少ない量で十分である場合もある。

【0048】本発明による経口投与のための剤組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、一つまたはそれ以上の活性物質が、少なくとも一つの不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸、アルミン酸マグネシウムと混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑溜剤や微結晶セルロースカルシウムのような崩壊剤、ラクトースのような安定化剤、グルタミン酸又はアスパラギン酸のような溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤製剤は必要によりシロ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリプレート等の糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

【0049】経口投与のための液体組成物は、薬理的に許容される乳剤剤、液剤剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を含む。一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水、ＥトＨを含む。この組成物は不活性な希釈剤以外に溶解剤、懸濁剤、乳化剤、甘味剤、賦形剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

【0050】非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤としては、例えばアロベングリコール、ポリエチレ

ングリコール、オリーブ油のような植物油、ＥトＨ等のアルコール類、ポリソルベート８０等がある。このような組成物はさらに防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤（例えば、ラクトース）、溶解補助剤（例えば、グルタミン酸、アスパラギン酸）のような補助剤を含んでいてもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す前、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用時に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【実施例】

【0051】次に、実施例を示し、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。なお、実施例において使用される原料化合物には新規な物質も含まれており、そのような原料化合物の公知物からの製造法を本例として説明する。

【0052】本発明例１

２ フルオロアセトフェノン（４．１４ｇ）とマロノニトリル（１．９８ｇ）を、アルミナ（Aluminum oxide Merck 60）１５ｇを加え、室温で３時間攪拌した。混合物にクロロホルムを加え、処理し、溶液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、３．１７ｇの２（１）（２ フルオロフェニル）エチリデンマロノニトリルを得た。

FAB-MS m/z : 187 (M⁺),
¹H-NMR (DMSO- d_6): δ 2.62 (3H, s), 7.30-7.47 (2H, m), 7.60-7.70 (2H, m).

【0053】参考例１

実施例１の化合物２．１０ｇを２０ｍｌのジクロロメタンに溶解し、０℃でｍ クロロ過安息香酸２．４０ｇを加えて同条件下で２時間攪拌した。反応混合物にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、２．０２ｇの２-アミノノール（２-フルオロフェニル）-６-メチンスルフィニルニコチンニトリルを得た。この化合物はこれ以上精製せず次の行程に用いた。

【0054】参考例２

参考例１と同様にして、２-アミノ 6-メチンスルフィニルノールフェニルニコチンニトリルを得た。

FAB-MS m/z : 258 (M⁺),
¹H-NMR (DMSO- d_6): δ 2.82 (3H, s), 7.04 (1H, s), 7.14 (2H, s), 7.55-7.60 (3H, m), 7.62-7.68 (2H, m).

【0055】参考例３

参考例１と同様にして、２（１）（１）（チオフェン 2-イル）エチリデンマロノニトリルを得た。

FAB-MS m/z : 175 (M⁺),
¹H-NMR (DMSO- d_6): δ 2.69 (3H, s), 7.38 (1H, d), 8.09 (1H, d), 8.22 (1H, d).

【0056】参考例４

参考例2と同様にして、2-アミノ-6-メタンスルフィニル-4-チオフェン-2-イルニコチノニトリルを得た。

FAB-MS m/z : 264 (M^+ +1).

1H -NMR (DMSO- d_6): δ 3.81 (3H, s), 7.18 (1H, s), 7.32 (1H, d), 7.46 (2H, s), 7.92 (1H, d), 7.95 (1H, d).

【0057】参考例6

参考例1と同様にして、2-[1-(2-フルオロフェニル)アロピリジン]マロノニトリルを得た。

FAB-MS m/z : 204 (M^+ +1).

1H -NMR (DMSO- d_6): δ 0.99 (3H, t), 2.95 (2H, q), 7.38-7.48 (2H, m), 7.59 (1H, d), 7.62-7.68 (1H, m).

【0058】参考例7

2-フルオロベンズアルデヒド 0.3 g を $MeOH$ 水 (7:3) 混合溶液 10 mL に溶解し、シアノ酢酸エチル (2.0 g)、グリシン (1.0 g) を加えて室温で長時間攪拌した。析出した結晶を濾取し $MeOH$ で洗浄し、 δ 7.6 g の 2-シアノ-5-アミノ-2-フルオロフェニルアクリル酸メチルを得た。

FAB-MS m/z : 205 (M^+).

1H -NMR (DMSO- d_6): δ 3.89 (3H, s), 7.40-7.48 (2H, m), 7.65-7.75 (1H, m), 8.16-8.21 (1H, m), 8.62 (1H, s).

【0059】参考例8

参考例7の化合物 1.0 g を $MeOH$ 50 mL に溶解し、室温でシアノ酢酸エチル 4.8 g、 $NaOMe$ 5.3 g を加えて 50°C に加熱し、2 時間攪拌した。反応液を 0°C に冷却後 1 M 塩酸水溶液で中和し、減圧濃縮した。残留物を $EtOAc$ で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、4.0 g の 5-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-2-メトキシニコチン酸メチルを得た。

FAB-MS m/z : 303 (M^+ +1).

1H -NMR (DMSO- d_6): δ 3.45 (3H, s), 3.97 (3H, s), 7.29-7.58 (4H, m), 13.50 (1H, br).

【0060】参考例9

参考例8の化合物 3.0 g を 1, 2-ジクロロエタン 50 mL に溶解し、室温で塩化 p -トルエンスルホンクロリド 1.9 g、トリエチルアミン 1.4 mL、ジメチルアミノピリジン 50 mg を加えて 2 時間攪拌した。次に、反応液にアルミニウム 2.0 g を同条件で加え、さらに 2 時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧除去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、2.0 g の 6-アリアルアミノ-5-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-2-メトキシニコチン酸メチルを得た。

FAB-MS m/z : 342 (M^+ +1).

1H -NMR (DMSO- d_6): δ 3.32 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.05 (2H, t), 5.13 (1H, t), 5.21 (1H, d), 5.90-5.99 (1H, m), 7.36-7.37 (2H, m), 7.50-7.57 (1H, m), 7.71 (1H, br), 7.95 (1H, t).

【0061】参考例10

実施例18の化合物 5.0 g をジクロロメタン 100 mL に溶解し、0°C で m -クロロ過安息香酸 (4.7 g) を加えて同条件で、2 時間攪拌した。反応混合物にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、4.3 g の 4-アミノ-6-(2-フルオロフェニル)-2-メタンスルフィニルピリジン-5-アラルボニトリルを得た。

FAB-MS m/z : 293 (M^+ +1).

1H -NMR (DMSO- d_6): δ 3.31 (3H, s), 7.41-7.43 (2H, m), 7.60-7.71 (2H, m), 8.49 (1H, br), 9.05 (1H, br).

【0062】実施例11

参考例1の化合物 1.00 g と N -ヒス (メチルオ) メチレン- p -トルエンスルホンアミド 1.45 g と炭酸カリウム 1.49 g を DMF 10 mL に溶解し、室温で 1 夜攪拌した。水を加え、析出した固体を濾過で除去、濾液を 1 M 塩酸水溶液で酸性とし、 $EtOAc$ で抽出し、減圧濃縮した。残留物を $EtOAc$ より再結晶し、5.75 mg の 2-アミノ-4-(2-フルオロフェニル)-6-メチルスルフィニルニコチノニトリルを得た。

FAB-MS m/z : 260 (M^+ +1).

1H -NMR (DMSO- d_6): δ 2.51 (3H, s), 6.56 (1H, s), 7.09 (2H, s), 7.32-7.41 (2H, m), 7.48 (1H, dt), 7.52-7.59 (1H, m).

融点 (°C): 186-187.

【0063】実施例12

実施例1と同様にして、2-アミノ-6-メチルスルフィニル-4-フェニルニコチノニトリルを得た。

FAB-MS m/z : 242 (M^+ +1).

1H -NMR (DMSO- d_6): δ 2.52 (3H, s), 6.52 (1H, s), 7.03 (2H, s), 7.41-7.60 (5H, m).

融点 (°C): 178-179.

【0064】実施例13

実施例1と同様にして、2-アミノ-6-メチルスルフィニル-4-チオフェン-2-イルニコチノニトリルを得た。

FAB-MS m/z : 218 (M^+ +1).

1H -NMR (DMSO- d_6): δ 2.52 (3H, s), 6.68 (1H, s), 7.06 (2H, s), 7.25 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.85 (1H, d).

融点 (°C): 162-163.

【0065】実施例14

実施例 1 と同様にして、2-アミノ-4-((2-フルオロフェニル)-5-メチル-6-メチルスルファニル)ニコチノニトリルを得た。

FAB-MS m/z : 274 ($M+1$).

^1H-NMR ($DMSO-d_6$): δ 2.53 (3H, s), 3.31 (3H, s), 6.83 (2H, s), 7.34-7.42 (3H, m), 7.52-7.59 (1H, m).

融点 ($^{\circ}C$): 159-160.

【0066】実施例 5

参考例 2 の化合物 4.00 mg を MeOH 1.0 ml に溶解し、氷冷下、NaOMe 1.73 mg を加え、一時間攪拌した。反応液に水を加え、1 M 塩酸水溶液で酸性とした後、析出した固体を回収した。固体をメタノールより再結晶し、1.90 mg の 2-アミノ-4-((2-フルオロフェニル)-6-メトキシニコチノニトリルを得た。

FAB-MS m/z : 244 ($M+1$).

^1H-NMR ($DMSO-d_6$): δ 3.68 (3H, s), 6.08 (1H, s), 7.05 (2H, s), 7.30-7.40 (2H, m), 7.49 (1H, dt), 7.50-7.57 (1H, m).

融点 ($^{\circ}C$): 157-158.

【0067】実施例 6

実施例 5 と同様にして、2-アミノ-6-メトキシ-4-フェニルニコチノニトリルを得た。

FAB-MS m/z : 226 ($M+1$).

^1H-NMR ($DMSO-d_6$): δ 3.83 (3H, s), 6.06 (1H, s), 6.98 (2H, s), 7.47-7.52 (5H, m).

融点 ($^{\circ}C$): 153-154.

【0068】実施例 7

実施例 5 と同様にして、2-アミノ-6-メトキシ-4-チオフェン-2-イルニコチノニトリルを得た。

FAB-MS m/z : 232 ($M+1$).

^1H-NMR ($DMSO-d_6$): δ 3.82 (3H, s), 6.21 (1H, s), 7.03 (2H, s), 7.29 (1H, dd), 7.70 (1H, dd), 7.79 (1H, dd).

融点 ($^{\circ}C$): 141-142.

【0069】実施例 8

実施例 5 と同様にして、2-アミノ-4-((2-フルオロフェニル)-6-メトキシ-5-メチルニコチノニトリルを得た。

FAB-MS m/z : 258 ($M+1$).

^1H-NMR ($DMSO-d_6$): δ 3.31 (3H, s), 3.90 (3H, s), 6.76 (2H, s), 7.31-7.41 (3H, m), 7.50-7.56 (1H, m).

融点 ($^{\circ}C$): 174-175.

【0070】実施例 9

参考例 2 の化合物 4.00 mg を DMF 5 ml に溶解し、ベンジルメカブタン 4.51 mg と炭酸カリウム 5.02 mg を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、1 M 塩酸水溶液で酸性とした後、酢酸エチルで抽出し、酢酸を飽和炭酸水ナトリウムで洗浄し、無水酢酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。得られた粗生成

物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、得られた油状物をエーテルから結晶化させた。結晶を、1.0 ml より再結晶し、1.93 mg の 2-アミノ-6-ベンジルスルファニル-4-((2-フルオロフェニル)-ニコチノニトリルを得た。

FAB-MS m/z : 336 ($M+1$).

^1H-NMR ($DMSO-d_6$): δ 4.35 (2H, s), 6.57 (1H, s), 7.16-7.26 (2H, s), 7.32-7.37 (1H, m), 7.28-7.40 (1H, m), 7.42-7.48 (3H, m), 7.51-7.58 (1H, m).

融点 ($^{\circ}C$): 129-130.

【0071】実施例 10

エチレンジグリコール 1.0 ml にナトリウム 4.27 mg を溶解させ、参考例 3 の化合物 5.00 mg を加え、一夜攪拌した。反応液を 1 M 塩酸水溶液で酸性とした後、析出した固体を回収した。固体を EtOH より再結晶し、2.04 mg の 2-アミノ-6-((2-ヒドロキシエトキシ)-4-フェニルニコチノニトリルを得た。

FAB-MS m/z : 256 ($M+1$).

^1H-NMR ($DMSO-d_6$): δ 3.70 (2H, q), 4.37 (2H, t), 4.83 (1H, t), 6.08 (1H, s), 6.95 (2H, s), 7.43-7.56 (5H, m).

融点 ($^{\circ}C$): 124-125.

【0072】実施例 11

3-ピリジンメタノール 9.98 mg を DMF 1.0 ml に溶解し、NaH (6.0%) 2.23 mg を加え、さらに参考例 3 の化合物 5.00 mg を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に氷を加え、1 M 塩酸水溶液で pH を 3 に調整した。析出した固体を回収し、得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた化合物をクロロホルムと MeOH に溶解し、1 M 塩酸 EtOAc 溶液 1 ml を加え、減圧濃縮した。残留物をエーテルから結晶化させ、3.40 mg の 2-アミノ-4-フェニル-6-((ピリジン-3-イル)メトキシ)ニコチノニトリル 塩酸塩を得た。

FAB-MS m/z : 303 ($M+1$).

^1H-NMR ($DMSO-d_6$): δ 3.39 (2H, s), 6.15 (1H, s), 7.05 (2H, s), 7.42 (1H, dd), 7.48-7.56 (5H, m), 7.93 (1H, dt), 8.54 (1H, dd), 8.73 (1H, dt).

融点 ($^{\circ}C$): 174-175.

【0073】実施例 12

テトラヒドロピラン-4-カルボン酸 3.01 mg を塩化メチレン 1.0 ml に溶解し、オキサリクロリド、2.31 ml と DMF 1 ml を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、テトラヒドロピラン-4-カルボニルクロリドを得た。実施例 1 の化合物 5.00 mg をテトラヒドロピラン 1.0 ml に溶解し、氷冷下、2.3 mg の NaH (6.0%) を加え、さらに先に調整したテトラヒドロピラン-4-カルボニルクロリドを加えた。この反応液に氷冷下、9.3 mg の NaH (6.0%) を加え、室温で一夜攪拌した。反応液に水と 1 M NaOH 水溶液

液 5 ml を加えて 3 時間攪拌した。反応混合物を E t O A c に抽出し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、蒸留した。母液を減圧濃縮し、残ったシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた油状物をエーテルより結晶化した。2.0 g の N-〔3-シアミノ-4-〔2-フルオロフェニル〕-6-メチルスルファニルヒリジン-2-イル〕テトラヒドロ-4H-ピラジン-4-カルボキサミドを得た。

FAB-MS m/z : 372 (M⁺),

¹H-NMR (DMSO- d_6): δ 1.60-1.79 (4H, m), 2.60 (3H, s), 2.66-2.78 (1H, m), 3.42-3.41 (2H, m), 3.86-3.94 (2H, m), 7.36 (1H, s), 7.37-7.46 (2H, m), 7.55 (1H, d), 7.58-7.65 (1H, m), 10.80 (1H, s).

融点 (°C): 100-101.

【0074】実施例 13

実施例 12 と同様にして、N-〔3-シアミノ-4-〔2-フルオロフェニル〕-6-メトキシヒリジン-2-イル〕テトラヒドロ-4H-ピラジン-4-カルボキサミドを得た。

FAB-MS m/z : 356 (M⁺),

¹H-NMR (DMSO- d_6): δ 1.60-1.80 (4H, m), 2.71-2.79 (1H, m), 3.32-3.40 (2H, m), 3.87-3.94 (2H, m), 3.96 (2H, s), 6.95 (1H, s), 7.55-7.45 (2H, m), 7.51 (1H, d), 7.55-7.64 (1H, m), 10.73 (1H, s).

融点 (°C): 108-109.

【0075】実施例 14

実施例 12 と同様にして、N-〔5-シアノ-6-〔2-フルオロフェニル〕-2-メチルスルファニルヒリジン-1-イル〕テトラヒドロフラン-2-カルボキサミドを得た。

FAB-MS m/z : 359 (M⁺),

¹H-NMR (DMSO- d_6): δ 1.83-19.4 (2H, m), 1.97-2.06 (1H, m), 2.16-2.28 (1H, m), 3.61 (3H, s), 3.86-3.90 (1H, m), 3.94-4.06 (1H, m), 4.57 (1H, dd), 7.38-7.50 (2H, m), 7.65-7.75 (2H, m), 10.95 (1H, s).

融点 (°C): 104-105.

【0076】実施例 15

実施例 9 の化合物 2、0 g を MeOH 30 ml に溶解し、室温でトリフルオロボランジエチルエーテルコンプレックス (0.81 ml)、1.0%パラジウム担持炭素 1.0 g を加え、90°C で 2 時間攪拌した。室温に冷却後、反応混合物をセライトに濾し、母液を減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、1.0 g の 6-アミノ-5-シアノ-4-〔2-フルオロフェニル〕-2-メトキシニコチン環メチルを得た。

FAB-MS m/z : 302 (M⁺),

¹H-NMR (DMSO- d_6): δ 3.35 (3H, s), 3.90 (3H, s), 7.25-7.36 (4H, m), 7.49-7.55 (2H, m).

融点 (°C): 180-182.

【0077】実施例 16

実施例 15 の化合物 1、1 g を MeOH 30 ml に溶解し、室温で 1 M NaOH 水溶液 2.0 ml を加えて 1 時間加熱還流した。反応混合物を 0°C に冷却後、1 M 塩水溶液で中和し、E t O A c に抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後減圧留去した。得られた粗結晶をヘキサン/E t O A c 混合溶媒で洗浄し、0.90 g の 6-アミノ-5-シアノ-4-〔2-フルオロフェニル〕-2-メトキシニコチン環を得た。

FAB-MS m/z : 298 (M⁺),

¹H-NMR (DMSO- d_6): δ 3.85 (3H, s), 7.25-7.55 (6H, m), 7.64 (1H, brs).

融点 (°C): 200.

【0078】実施例 17

実施例 16 の化合物 0.68 g を DMF 10 ml に溶解し、室温で WSCC・HCl (6.68 g, HOBt 0.418 g, 2.0 M ジメチルアミン TFFB 溶液 1.8 ml) を加えて 2 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗結晶を E t O A c に洗い、1.2 g の 6-アミノ-5-シアノ-4-〔2-フルオロフェニル〕-2-メトキシ-N, N-ジメチルニコチンアミドを得た。

FAB-MS m/z : 315 (M⁺),

¹H-NMR (DMSO- d_6): δ 2.63 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.18-7.51 (6H, m).

融点 (°C): 270-271.

【0079】実施例 18

〔2-フルオロベンジリジン〕マロニトリル 3.0 g、メチルソチオウレア 4.9 g を E t O H 500 ml に溶解し、室温で濃度ナトリウム 7.5 g を加えて 2 時間加熱還流した。室温に冷却後、反応混合物に水を加え、E t O A c に抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残留物を塩化メタレン 2.00 ml に溶解し、二酸化マンガンを 0.5 g を加えて 2 時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却後、セライトに濾し、母液の溶媒を減圧留去後、得られた粗結晶を E t O H より再結晶し 1.0 g の 1-アミノ-6-〔2-フルオロフェニル〕-2-メチルスルファニルヒリジン-5-カルボニトリルを得た。

FAB-MS m/z : 261 (M⁺),

¹H-NMR (DMSO- d_6): δ 2.48 (3H, s), 7.35-7.42 (2H, m), 7.39-7.65 (5H, m), 7.92 (2H, brs).

【0080】実施例 19

〔2-フルオロベンジリジン〕マロニトリル 5.00 g、メチルソチオウレア 6.0 g を E t O H 100 ml に溶解し、室温で濃度ナトリウム 15 g を加えて 4 時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却後、水を加えて E t O A c に抽出し、有機層を無水硫酸マグネシ

ウムにて乾燥後、減圧蒸餾した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーにて精製し、0.60 mg の 4-アミノ-6-(2-フルオロフェニル)-2-メチルピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

FAB-MS m/z : 245 (M⁺41).

¹H-NMR (DMSO- d_6): δ 3.89 (3H, s), 7.32-7.45 (2H, m), 7.55-7.65 (2H, m), 7.70-8.30 (2H, m).

融点 (°C): 206-207.

【0081】実施例 20

実施例 19 と同様にして、4-アミノ-6-フェニル-2-メチルスルフェニルピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

FAB-MS m/z : 243 (M⁺41).

¹H-NMR (DMSO- d_6): δ 2.51 (3H, s), 7.50-7.7, 63 (3H, m), 7.82-8.25 (4H, m).

融点 (°C): 198-199.

【0082】実施例 21

4-アミノ-6-(2-フルオロフェニル)-2-メチルスルフェニルピリミジン-5-カルボニトリル 5.00 mg を THF 20 ml に溶解し、0°C でモルホリン 0.7 g を加えて同条件下、1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、0.39 g の 4-アミノ-6-(2-フルオロフェニル)-2-モルフォリン-4-イルピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

FAB-MS m/z : 300 (M⁺41).

¹H-NMR (DMSO- d_6): δ 3.62-3.63 (4H, m), 3.75 (4H, t), 7.31-7.37 (4H, m), 7.52-7.59 (2H, m).

融点 (°C): 207.

【0083】実施例 22

実施例 21 と同様にして、4-アミノ-6-(2-フルオロフェニル)-2-ピロリジン-1-イルピリミジン-5-カルボニトリル 塩酸塩を得た。

FAB-MS m/z : 284 (M⁺41).

¹H-NMR (DMSO- d_6): δ 3.32 (4H, t), 3.49 (4H, t), 7.25-7.37 (4H, m), 7.50-7.58 (2H, m).

融点 (°C): 185-186.

【0084】実施例 23

実施例 21 と同様にして、4-アミノ-2-ジメチルアミノ-6-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

FAB-MS m/z : 258 (M⁺41).

¹H-NMR (DMSO- d_6): δ 3.12 (6H, s), 7.28-7.37 (4H, m), 7.51-7.59 (2H, m).

融点 (°C): 187-188.

【0085】実施例 24

実施例 21 と同様にして、4-アミノ-6-(2-フルオロフェニル)-2-(4-メチルピラジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

FAB-MS m/z : 313 (M⁺41).

¹H-NMR (DMSO- d_6): δ 2.77 (3H, s), 3.05-3.06 (4H, m), 3.30-3.69 (4H, m), 7.33-7.52 (6H, m).

融点 (°C): 182-183.

【0086】実施例 25

アリルアルコール 0.31 g を THF (10 ml) に溶解し、0°C で NaH (6.0%) の 1.4 g を加え、参考例 10 の化合物 5.00 mg を加えて同条件下、1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、0.14 g の 3-アリルオキシ-4-アミノ-6-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

FAB-MS m/z : 271 (M⁺41).

¹H-NMR (DMSO- d_6): δ 4.83 (2H, d), 5.25 (1H, dd), 5.38 (1H, dd), 6.00-6.10 (1H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.90 (2H, brs).

融点 (°C): 134-135.

【0087】実施例 26

実施例 25 と同様にして、4-アミノ-6-(2-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-3-イルメトキシ)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

FAB-MS m/z : 322 (M⁺41).

¹H-NMR (DMSO- d_6): δ 5.49 (2H, s), 7.35-7.55 (2H, m), 7.36-7.65 (2H, m), 7.80-7.94 (1H, m), 8.14 (2H, brs), 8.36 (1H, d), 8.76 (1H, s), 8.92 (1H, s).

融点 (°C): 205-210.

【0088】実施例 27

実施例 26 の化合物 0.33 g をジクロロメタン 10 ml に溶解し、0°C で m-クロロ過安息香酸 0.28 g を加え、1 時間攪拌した。反応混合物に MeOH 15 ml を加え、m-クロロ過安息香酸 0.10 g を加え、室温に昇温し 12 時間攪拌した。反応混合物にメチル酸カトリウム水溶液を加え、ジクロロホルムにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルで洗浄し、0.28 g の 4-アミノ-6-(2-フルオロフェニル)-2-(1-オキシピリジン-3-イル)メトキシピリミジン-5-カルボニトリルを得た。

FAB-MS m/z : 336 (M⁺41).

¹H-NMR (DMSO- d_6): δ 5.34 (2H, s), 7.35-7.47 (4H, m), 7.51-7.69 (2H, m), 7.87 (2H, brs), 8.11-8.23 (1H, m), 8.37 (1H, s).

融点 (°C): 229-231.

【0089】実施例 28

参考例 10 の化合物 0.50 g を THF 20 ml に溶解し、室温で 3-フルオロフェニル 0.60 g、炭酸セシウム 1.1 g を加え、5 時間攪拌した。反応混合物に、水を加えてシリカゲルにて抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。得られた粗生

試物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、0.20gの4-アミノ-2-(3-フルオロフェニル)-6-(2-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イルボニトリルを得た。

IR(KBr): ν_{\max} : 325 (NH),

$^{1}\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$): δ 7.67-7.93(10H, m),

融点 (°C): 168-170.

【0090】以下、表3～表15に本発明の別の化合物の構造を示す。これらは、上記の製造法や実施例記載の方法及び当業者にとって自明である方法、又はこれらの変法を用いることにより容易に合成することができる。

なお、数値の記号は以下の意味を示す。

No: 化合物番号



No	R ¹	R ²	No	R ¹	R ²
A1	3-F-Ph	MeO	A26	3-F-Ph	MeS
A2	4-F-Ph		A27	4-F-Ph	
A3	2,3-diF-Ph		A28	2,3-diF-Ph	
A4	2,4-diF-Ph		A29	2,4-diF-Ph	
A5	2,5-diF-Ph		A30	2,5-diF-Ph	
A6	2,6-diF-Ph		A31	2,6-diF-Ph	
A7	2-Me-Ph		A32	2-Me-Ph	
A8	3-Me-Ph		A33	3-Me-Ph	
A9	4-Me-Ph		A34	4-Me-Ph	
A10	3-Thi		A35	3-Thi	
A11	2-F-3-Thi		A36	2-F-3-Thi	
A12	3-F-2-Thi		A37	3-F-2-Thi	
A13	3-Me-2-Thi		A38	3-Me-2-Thi	
A14	Ph	MeN	A39	Ph	Mor
A15	2-F-Ph		A40	2-F-Ph	
A16	2-Thi		A41	2-Thi	
A17	3-Thi		A42	3-Thi	
A18	2-furyl		A43	2-furyl	
A19	2-thienyl		A44	2-thienyl	
A20	2-pyridyl		A45	2-pyridyl	
A21	2-pyridyl		A46	2-pyridyl	
A22	2-pyridyl		A47	2-pyridyl	
A23	benzimidazol-5-yl		A48	benzimidazol-5-yl	
A24	indol-5-yl		A49	indol-5-yl	
A25	quinolin-6-yl		A50	quinolin-6-yl	

【0092】

【表4】

R¹、R²、R³、R⁴:一般式中の置換基 (Me: メチル、Et: エチル、nPr: ノルマルプロピル、iPr: イソプロピル、tBu: ターシャリーブチル、Ph: フェニル、Bu: バンシル、Hy: ヒドリル、The: チエニル、Tf: テトラヒドロフランニル、Tp: テトラヒドロピラニル、Mor: モルホリン-4-イル、prr: ピロリジン-1-イル、di: ジ、など、置換基の前の数字は置換位置を示し、従って例えば、2-F-Phは2-フルオロフェニルを、3-Me-2-Thiはメチルチオフェン-2-イルを、2-Tpはテトラヒドロフラン-2-イルを示す。)

【0091】

【表5】

【0094】

【表6】



No	R ¹	R ²
A51	3-F-Ph	HOCH ₂ CH ₂ O-
A52	4-F-Ph	
A53	2-F-Ph	
A54	2,3-diF-Ph	
A55	2,4-diF-Ph	
A56	2,5-diF-Ph	
A57	2,6-diF-Ph	
A58	2-Me-Ph	
A59	3-Me-Ph	
A60	4-Me-Ph	
A61	3-Thc	
A62	2-P-3-Thc	
A63	3-F-2-Thc	
A64	3-Me-2-Thc	
A65	2-F-Ph	HOCH ₂ CH ₂ S-
A66	Ph	EtO-
A67	2-F-Ph	
A68	Ph	

【0093】

【表5】



No	R ¹	R ²	R ³
A69	2-F-Ph	MeO	Et
A70			nPr
A71			iPr
A72			tBu
A73			CONH ₂
A74			CONHMe
A75			
A76	2-furyl		H
A77	2-thiazolyl		
A78	2-naphthyl		
A79	2-pyrrolyl		
A80	2-pyridyl		
A81	benzimidazol-5-yl		
A82	indol-5-yl		
A83	quinolin-6-yl	MeS	Et
A84	2-F-Ph		iPr
A85			t-Bu
A86			tert-Bu
A87			CONH ₂
A88			CONHMe
A89			
A90			H
A91	2-furyl		
A92	2-thiazolyl		
A93	2-naphthyl		
A94	2-pyrrolyl		
A95	2-pyridyl		
A96	benzimidazol-5-yl		
A97	indol-5-yl		
A98	quinolin-6-yl		



No	R ¹	R ²	No	R ¹	R ²
B1	Ph	MeO	B32	Ph	MeO
B2	3-F-Ph		B33	3-F-Ph	
B3	4-F-Ph		B34	4-F-Ph	
B4	2,3-diF-Ph		B35	2,3-diF-Ph	
B5	2,4-diF-Ph		B36	2,4-diF-Ph	
B6	2,5-diF-Ph		B37	2,5-diF-Ph	
B7	2,6-diF-Ph		B38	2,6-diF-Ph	
B8	2-Me-Ph		B39	2-Me-Ph	
B9	3-Me-Ph		B40	3-Me-Ph	
B10	4-Me-Ph		B41	4-Me-Ph	
B11	3-Thc		B42	3-Thc	
B12	2-F-3-Thc		B43	2-F-3-Thc	
B13	3-F-2-Thc		B44	3-F-2-Thc	
B14	3-Me-2-Thc		B45	3-Me-2-Thc	
B15	3-F-Ph	HOCH ₂ CH ₂ O-	B46	Ph	NO
B16	4-F-Ph		B47	2-F-Ph	
B17	2-F-Ph				
B18	2,3-diF-Ph				
B19	2,4-diF-Ph				
B20	2,5-diF-Ph				
B21	2,6-diF-Ph				
B22	2-Me-Ph				
B23	3-Me-Ph				
B24	4-Me-Ph				
B25	3-Thc				
B26	2-F-3-Thc				
B27	3-F-2-Thc				
B28	3-Me-2-Thc				
B29	Ph				
B30	2-F-Ph	HOCH ₂ CH ₂ S-			
B31	Ph				

[0095]

【表7】



No	R^1	R^2	No	R^1	R^2
C1	Ph	MeO	C25	3-F-Ph	MeO
C2	3-F-Ph		C26	4-F-Ph	
C3	4-F-Ph		C27	2,3-diF-Ph	
C4	2,3-diF-Ph		C28	2,4-diF-Ph	
C5	2,4-diF-Ph		C29	2,5-diF-Ph	
C6	2,5-diF-Ph		C30	2,6-diF-Ph	
C7	2,6-diF-Ph		C31	2-Me-Ph	
C8	2-Me-Ph		C32	3-Me-Ph	
C9	3-Me-Ph		C33	4-Me-Ph	
C10	4-Me-Ph		C34	3-Ths	
C11	3-Ths		C35	2-F-3-Ths	
C12	2-F-3-Ths		C36	3-F-2-Ths	
C13	3-F-2-Ths		C37	3-Me-2-Ths	
C14	3-Me-2-Ths		C38	2-Ths	
C15	2-Ths		C39	3-Ths	
C16	3-Ths		C40	2-furyl	
C17	2-furyl		C41	2-thiazolyl	
C18	2-thiazolyl		C42	2-isopropyl	
C19	2-isopropyl		C43	2-pyridyl	
C20	2-pyridyl		C44	2-pyrazolyl	
C21	2-pyrazolyl		C45	benzimidazol-5-yl	
C22	benzimidazol-5-yl		C46	indol-5-yl	
C23	quinolin-6-yl		C47	quinolin-6-yl	
C24	indol-5-yl				

[0096]

【表 8】



No	R^1	R^2	No	R^1	R^2
C48	Ph	Mor	C72	Ph	pyr
C49	3-F-Ph		C73	3-F-Ph	
C50	4-F-Ph		C74	4-F-Ph	
C51	2,3-diF-Ph		C75	2,3-diF-Ph	
C52	2,4-diF-Ph		C76	2,4-diF-Ph	
C53	2,5-diF-Ph		C77	2,5-diF-Ph	
C54	2,6-diF-Ph		C78	2,6-diF-Ph	
C55	2-Me-Ph		C79	2-Me-Ph	
C56	3-Me-Ph		C80	3-Me-Ph	
C57	4-Me-Ph		C81	4-Me-Ph	
C58	3-Ths		C82	3-Ths	
C59	2-F-3-Ths		C83	2-F-3-Ths	
C60	3-F-2-Ths		C84	3-F-2-Ths	
C61	3-Me-2-Ths		C85	3-Me-2-Ths	
C62	2-Ths		C86	2-Ths	
C63	3-Ths		C87	3-Ths	
C64	2-furyl		C88	2-furyl	
C65	2-thiazolyl		C89	2-thiazolyl	
C66	2-isopropyl		C90	2-isopropyl	
C67	2-pyridyl		C91	2-pyridyl	
C68	2-pyrazolyl		C92	2-pyrazolyl	
C69	benzimidazol-5-yl		C93	benzimidazol-5-yl	
C70	indol-5-yl		C94	indol-5-yl	
C71	quinolin-6-yl		C95	quinolin-6-yl	

[0097]

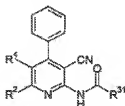
【表 9】

【0098】

【表10】



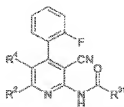
No	R ¹	R ²
C96	Ph	
C97	3-F-Ph	
C98	4-F-Ph	
C99	2,3-diF-Ph	
C100	2,4-diF-Ph	
C101	2,5-diF-Ph	
C102	2,6-diF-Ph	
C103	3-Me-Ph	
C104	3-Me-Ph	
C105	4-Me-Ph	
C106	3-Tle	
C107	2-F-3-Tle	
C108	3-F-2-Tle	
C109	3-Me-2-Tle	
C110	2-Tle	
C111	2-Tle	
C112	2-thieryl	
C113	2-thienyl	
C114	2-naphthyl	
C115	2-pyridyl	
C116	2-pyridyl	
C117	benzimidazol-5-yl	
C118	indol-5-yl	
C119	quinolin-6-yl	
C120	Ph	HOCH ₂ CH ₂ O-
C121	2-F-Ph	HOCH ₂ CH ₂ S-
C122	Ph	BnO-
C123	2-F-Ph	BnO-
C124	Ph	BnO-
C125	2-F-Ph	BnO-
C126	Ph	
C127	2-F-Ph	



No	R ²	R ³	R ⁴	No	R ²	R ³	R ⁴
D1	MeO	2-Tf	H	D19	MeS	3-Tf	H
D2		3-Tf		D20		2-Tp	
D3		2-Tp		D21		2-Tp	
D4		3-Tp		D22		2-Tp	
D5		4-Tp		D23		4-Tp	
D6		Me		D24		Me	
D7		Ph		D25		Ph	
D8		2-Py		D26		2-Py	
D9		2-Tha		D27		2-Tha	
D10		2-Tf	Me	D28		2-Tf	Me
D11		3-Tf		D29		3-Tf	
D12		2-Tp		D30		2-Tp	
D13		3-Tp		D31		3-Tp	
D14		4-Tp		D32		4-Tp	
D15		Me		D33		Me	
D16		Ph		D34		Ph	
D17		2-Py		D35		2-Py	
D18		2-Tha		D36		2-Tha	

【0099】

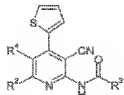
【表11】



No	R ²	R ²¹	R ⁴	No	R ²	R ²¹	R ⁴
D97	MeO	2-Tf	H	D64	MeS	2-Tf	H
D38		3-Tf		D66		3-Tf	
D99		2-Tp		D68		2-Tp	
D40		3-Tp		D67		3-Tp	
D41		Me		D66		Me	
D42		Ph		D68		Ph	
D43		2-Py		D60		2-Py	
D44		2-Tha		D67		2-Tha	
D45		2-Tf	Me	D62		2-Tf	Me
D46		3-Tf		D63		3-Tf	
D47		2-Tp		D64		2-Tp	
D48		3-Tp		D66		3-Tp	
D49		4-Tp		D68		4-Tp	
D50		Me		D67		Me	
D51		Ph		D68		Ph	
D52		2-Py		D69		2-Py	
D53		2-Tha		D70		2-Tha	

【0100】

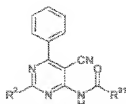
【表12】



No	R ²	R ²¹	R ⁴	No	R ²	R ²¹	R ⁴
D71	MeO	2-Tf	H	D69	MeS	2-Tf	H
D72		3-Tf		D80		3-Tf	
D73		2-Tp		D81		2-Tp	
D74		3-Tp		D62		3-Tp	
D76		4-Tp		D93		4-Tp	
D76		Me		D64		Me	
D77		Ph		D65		Ph	
D78		2-Py		D66		2-Py	
D79		2-Tha		D67		2-Tha	
D80		2-Tf	Me	D68		2-Tf	Me
D81		3-Tf		D96		3-Tf	
D82		2-Tp		D100		2-Tp	
D83		3-Tp		D101		3-Tp	
D84		4-Tp		D102		4-Tp	
D86		Me		D103		Me	
D86		Ph		D104		Ph	
D87		2-Py		D105		2-Py	
D88		2-Tha		D106		2-Tha	

【0101】

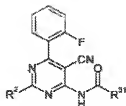
【表13】



No	R ²	R ³¹	No	R ²	R ³¹
E1	MeO	2-Tf	E24		Me
E2		3-Tf	E25		Ph
E3		2-Tp	E26		2-Py
E4		3-Tp	E27		2-Ths
E5		4-Tp	E28		2-Tf
E6		Me	E29		3-Tf
E7		Ph	E30		2-Tp
E8		2-Py	E31		3-Tp
E9		2-Ths	E32		4-Tp
E10	MeS	2-Tf	E33	pyrr	Me
E11		3-Tf	E34		Ph
E12		2-Tp	E35		2-Py
E13		3-Tp	E36		2-Ths
E14		4-Tp	E37		2-Tf
E15		Me	E38		3-Tf
E16		Ph	E39		2-Tp
E17		2-Py	E40		3-Tp
E18		2-Ths	E41		4-Tp
E19		2-Tf	E42	Mac	Me
E20		3-Tf	E43		Ph
E21		2-Tp	E44		2-Py
E22		3-Tp	E45		2-Ths
E23		4-Tp			

[0102]

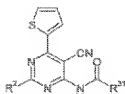
【表14】



No	R ²	R ³¹	No	R ²	R ³¹
E46	MeO	2-Tf	E56		Me
E47		3-Tf	E58		Ph
E48		2-Tp	E70		2-Py
E49		3-Tp	E71		2-Ths
E50		4-Tp	E72		2-Tf
E51		Me	E73		3-Tf
E52		Ph	E74		2-Tp
E53		2-Py	E76		3-Tp
E54		2-Ths	E78		4-Tp
E55	MeS	2-Tf	E77	Mor	Me
E56		2-Tp	E78		Ph
E57		3-Tp	E79		2-Py
E58		4-Tp	E80		2-Ths
E59		Me	E81		2-Tf
E60		Ph	E82		3-Tf
E61		2-Py	E83		2-Tp
E62		2-Ths	E84		3-Tp
E63		2-Tf	E85		4-Tp
E64		3-Tf	E86		Me
E65		2-Tp	E87		Ph
E66		3-Tp	E88		2-Py
E67		4-Tp	E89		2-Ths

[0103]

【表15】



No	R ²	R ³¹	No	R ²	R ³¹
E90	MeO	2-Tf	E113		Me
E91		3-Tf	E114		Ph
E92		2-Tp	E115		2-Py
E93		3-Tp	E116		2-Thp
E94		4-Tp	E117		2-Tf
E95		Me	E118	pyrr	3-Tf
E96		Ph	E119		2-Tp
E97		2-Py	E120		3-Tp
E98		2-Thp	E121		4-Tp
E99	MeS	2-Tf	E122		Me
E100		3-Tf	E123	Mar	Ph
E101		2-Tp	E124		2-Py
E102		3-Tp	E125		2-Thp
E103		4-Tp	E126		2-Tf
E104		Me	E127		3-Tf
E105		Ph	E128		2-Tp
E106		2-Py	E129		3-Tp
E107		2-Thp	E130		4-Tp
E108		2-Tf	E131		Me
E109		3-Tf	E132		Ph
E110		2-Tp	E133		2-Py
E111		3-Tp	E134		2-Thp
E112		4-Tp			

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	キーワード (参考)
A 6 1 K 31/505		A 6 1 K 31/505	
31/506		31/506	
31/5377		31/5377	
A 6 1 P 13/02		A 6 1 P 13/02	
21/02		21/03	
43/00	1 1 1	43/00	1 1 1
G 0 7 D 213/85		G 0 7 D 213/85	
239/47		239/47	Z
401/12		401/12	
405/12		405/12	
409/12		409/12	
(72) 発明者 岡崎 利夫		ドーターム (参考)	4C055 A401 B403 E406 B416 B442
茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製菓			B447 B452 B401 B402 B404
株式会社社内			C402 C403 C458 C459 C401
(72) 発明者 平野 雄介			C402 D408 D413
茨城県つくば市御幸が丘 21 山之内製菓			4C053 A401 B403 B409 C431 C475
株式会社社内			C478 C452 D412 B401
			4C056 A401 A402 A403 B417 B442
			B430 B473 C402 C404 C407
			G408 B401 B404 A414 Z481
			Z4391 Z402